

## University of Groningen

### Levenswetenschappen

Molema, G.

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2005

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Molema, G. (2005). *Levenswetenschappen: concepts of complete thoughts*. s.n.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# Levenswetenschappen: *concepts of complete thoughts*



Ingrid Molema



Levenswetenschappen:  
*concepts of complete thoughts*



Levenswetenschappen:  
*concepts of complete thoughts*

Rede

uitgesproken bij het aanvaarden van  
het ambt van hoogleraar in de Levenswetenschappen  
aan de Faculteit der Medische Wetenschappen  
van de Rijksuniversiteit Groningen

op 13 september 2005

door

Dr. G. Molema

Vormgeving en druk: Volharding, Groningen.

Omslag: “Leonardo’s Vitruvian man embraces Life Sciences”

Omslag ontwerp: Ingrid Molema

September 2005.

*Thus, the task is, not so  
much to see what no one  
yet has seen, but to  
think what nobody yet has  
thought about that  
which everybody sees*

- Schopenhauer -





Mijnheer de Rector Magnificus, leden van het College van Bestuur van de Rijksuniversiteit Groningen en van de Raad van Bestuur van het Universitair Medisch Centrum Groningen, collega's, studenten, familie, vrienden, geachte aanwezigen;

Daar waar een componist niet voldoende heeft aan het achter elkaar zetten van de noten, en je bij het bordspel schaken niet alleen de zet van het moment maar ook de stukkenbewegingen ervoor en erna in beschouwing moet nemen, zo kunnen het onderzoek en het onderwijs in de Levenswetenschappen niet zonder hun brede context. Met de titel van mijn oratie: Levenswetenschappen, *concepts of complete thoughts*, wil ik uitdrukken dat onderzoek en onderwijs binnen de Levenswetenschappen alleen kunnen floreren als we bij het ontwikkelen en uitvoeren ervan over de grenzen van onze eigen discipline en kennis heen kunnen kijken, als we open staan om andere inzichten te integreren in de onze, en als we oog hebben voor het geheel.

Ik zal U in deze inaugurele rede meenemen naar de wereld van het geneesmiddelenonderzoek. De trefwoorden hierbij zijn bloedvaten en endotheelcellen, *drug targeting*, farmacologie en *pharmacolumics*, concepten welke ik zodadelijk zal toelichten. Daarna geef ik U een kijkje in de keuken van het Levenswetenschappen-onderwijs van de RuG. Volgend op de recente, succesvolle introductie van de *bacheloropleiding Life Sciences & Technology* zijn nu grote veranderingen ophanden. Deze zullen, wanneer goed geïntegreerd met doelgerichte programma's op lagere en middelbare scholen, een belangrijke bijdrage leveren aan het opleiden van een jonge generatie bèta- en biomedische kenniswerkers. Ik zal mijn uitdagingen, mijn idealen, en ook mijn zorgen voor het voetlicht brengen. Het is een voorrecht dit in Uw aanwezigheid te mogen doen.

Levenswetenschappen omvat een verzameling van wetenschappen die zich bezighouden met allerlei aspecten van het leven. Het is leuk te horen hoe een ieder een eigen interpretatie van de term heeft. Een natuurkundige vertelde me dat Levenswetenschappen in zijn ogen niet meer is dan de toepassing van de natuurwetten op het leven, dus eigenlijk toegepaste natuurkunde. Daarentegen associeerde een medicus de term Levenswetenschappen met de psychologie achter het handelen van de mens. De invulling van de Levenswetenschappen die U vandaag zult horen is *mijn* invulling. En daarin ligt de nadruk op gezondheid, ziekte, en het ontwikkelen van geneesmiddelen om ziekte tot stilstand te brengen.

In de Levenswetenschappen moeten we basisconcepten van verschillende wetenschappen integreren tot één overkoepelend geheel zonder de betekenis van de inhoud te verliezen. Deze concepten omvatten het bestaan van leven, moleculaire oorzaken van het ontstaan van ziekten, en gevolgen van ziekteprocessen op een lichaam. Daarnaast moeten we aangrijpingspunten van geneesmiddelen, geneesmiddelgedrag in het lichaam, en de gewenste en

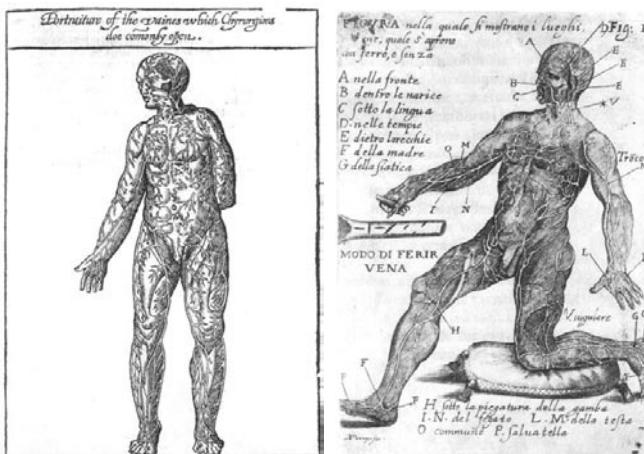
ongewenste gevolgen van de werking van geneesmiddelen doorgronden.

Opgeleid bij Farmacie, een afdeling van de Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen, heb ik na mijn onderzoek in de Verenigde Staten in een aanstelling bij de Faculteit Medische Wetenschappen én Farmacie onderwijs en onderzoek mee helpen vormgeven. Na 6 jaar bleek dat deze combinatieaanstelling teveel tijd opslokte waardoor ik aan het echte werk niet toekwam. De keuze om mijn carrière bij de Faculteit Medische Wetenschappen, nu UMCG, voort te zetten was echter geen moeilijke keuze. De recente investeringen op het gebied van nieuwe onderzoeksfaciliteiten, de intensieve participatie van de Faculteit in het preklinisch Levenswetenschappenonderwijs, en mijn wens om meer basaal wetenschappelijk onderzoek binnen de sectie Medische Biologie te gaan doen, waren van wezenlijk belang bij deze keuze 4 jaar geleden. Daarnaast ervaar ik de samenwerking met de dames en heren klinici als uitermate stimulerend. Door het combineren van basaal wetenschappelijke en klinische kennis en vaardigheden kunnen we over de grenzen van onze eigen mogelijkheden heen een innovatieve bijdrage leveren aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Het wederzijds vertrouwen dat ik in de afgelopen jaren heb ervaren stemt me zeer positief.

### De rol van endotheelcellen in de capillairen tijdens ziekte.

Het onderzoek in mijn groep focusteert zich op de kleinste bloedvaten in ons lichaam, de capillairen. Deze capillairen, ook wel haarvaten genoemd, bevinden zich in de organen.

In vroegere tijden, ik spreek dan over de middeleeuwen en daarvoor, wist men niet van het bestaan van een bloedsomloop. Het idee bestond dat bij het slapen gaan het bloed in ons lichaam in een soort vochtzakken terugliep. Tijdens het slapen werd het bloed *ge-energized*, waarna het bij het opstaan weer terug het lichaam in kon vloeien om ons met nieuwe energie de dag te laten beleven. In 1628 werd door geneesheer William Harvey een eerste bewijs geleverd dat er een bloedsomloop bestaat, waarbij kleppen in de bloedvaten voorkomen dat het bloed terug loopt. Na Harvey's eerste indirecte bewijsvoering kon Malpighi na de uitvinding van de microscoop door Antoni van Leeuwenhoek ook daadwerkelijk aantonen



**Figuur 1:**

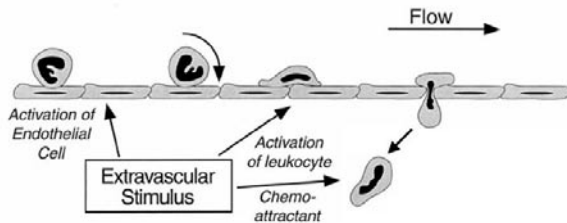
Houtsneden van de bloedvoorziening in de mens zoals er vóór en ná de ontdekking van de bloedsomloop in 1628 door William Harvey naar werd gekeken.

(Links: Peter Lowe, 1612; Rechts: Cintio d'Amato, 1671. Collectie Washington DC, National Library of Medicine). Uit [1].

dat haarvaten de slagaderen en aderen met elkaar verbinden en daarmee de bloedsomloop completeren. Het is prachtig om deze bevindingen in de fysiologie-arena terugvertaald te zien in de kunst van die tijd. Werd vóór Harvey's ontdekking de bloedvoorziening weergegeven als doodlopende bloedvatvertakkingen, na Harvey's bewijsvoering begon men met het intekenen van een circulatiesysteem (**figuur 1**).

De capillairen zijn de bloedvaatjes in de organen die de slagaderen en de aderen aan elkaar verbinden. Terwijl de slagaderen (arteriën) en aderen (venen) zich primair bezig houden met bloedtransport en bloeddrukregulatie, zorgen de capillairen voor uitwisseling van zuurstof en voedingsstoffen tussen bloed en weefsels. Zowel grote als kleine bloedvaten spelen daarnaast een belangrijke rol bij bloedstolling en bij initiatie en progressie van ziekten.

De capillairen worden gevormd door endotheelcellen met her en der een pericyt als steuncel. Eén van de functies van capillairbed-endotheel (welke ik vanaf nu endotheel zal noemen) bij ziekte is het naar het weefsel dirigeren van cellen van het afweersysteem. Tijdens ontstekingen, als bacteriën of virussen een weefsel zijn binnengedrongen, moet dit proces van afweercel-recruteringsnel verlopen wil de ontsteking niet uit de hand lopen. Omdat afweercellen met grote snelheid in het bloed door het lichaam circuleren, zijn endotheelcellen uitgerust met slimme mechanismen om deze recruterings efficiënt te faciliteren. Door snelle productie van adhesiemoleculen en een groot scala aan oplosbare factoren zoals cytokines en chemokines trekken ze de afweercel als het ware het weefsel in (**figuur 2**).



**Figuur 2:** Endotheelcellen die de wanden van de bloedvaten bekleden bezitten een efficiënt systeem om cellen van het afweersysteem vanuit het bloed de weefsels in te dirigeren om lichaamsvreemde organismen aan te vallen. De door het endotheel geproduceerde adhesiemoleculen, cytokines en chemokines remmen de afweercellen af, waardoor ze over het endotheel gaan rollen, geactiveerd raken en uiteindelijk door de endotheellaag het weefsel in migreren. In het weefsel kunnen ze de binnendringers onschadelijk maken (bewerkte figuur, oorspronkelijk uit [2]).

Een tweede belangrijke functie van endotheelcellen is het maken van nieuwe bloedvaten bij schade en als er een tekort aan zuurstof in weefsels optreedt. Dit gebeurt bij fysiologische processen zoals wondgenezing en de aangroei van de placenta bij zwangerschap, maar speelt ook een belangrijke rol bij pathologische processen zoals chronische ontstekingen en tumorgroei. In het geval van chronische ontstekingen zoals bijvoorbeeld reumatoïde artritis vraagt de recruterings en activatie van afweercellen om continue aanvoer van zuurstof en voedingsstoffen. Hieraan kan alleen worden voldaan wanneer er nieuwe bloedvaten worden gevormd. In het geval van kanker zal de tumor alleen dan groter worden als er groeifactoren worden gemaakt die nieuwe bloedvatvorming stimuleren. De endotheelcellen in de bloed-

vaten rond de tumor reageren op deze groeifactoren door te gaan delen, het tumorweefsel in te migreren, en een nieuw bloedvat te vormen. Als gevolg van deze zogenaamde angiogenese krijgen de tumorcellen meer zuurstof en voedingsstoffen en kunnen ze verder doorgroeien.

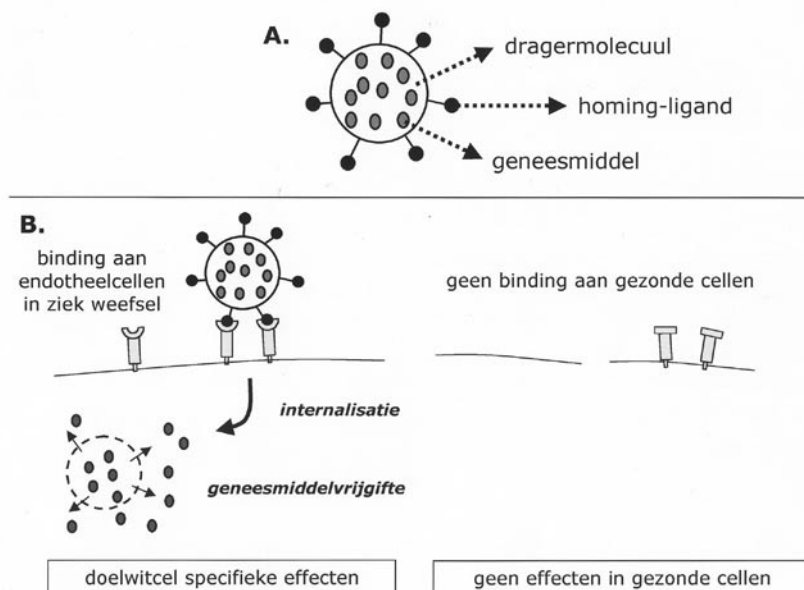
### **Het onderzoek van de Endotheel-groep.**

In ons onderzoek ontwikkelen we nieuwe therapieën om te interveniëren met het gedrag van endotheelcellen tijdens ziekte. Bij ontstekingsziekten moet het endotheel afgeremd worden zodat adhesiemolecuul- en cytokineproductie stoppen en daarmee de afweerrecruterings stopt, terwijl bij zowel ontstekingsziekten als tumorgroei de uitgroei van nieuwe bloedvaten moet worden tegengegaan. De ziekteprocessen waar we ons primair op richten zijn nierontstekingen, reumatoïde artritis, orgaanschade als gevolg van overmatig bloedverlies en de daarop volgende toestand van *shock*, en kanker. We doen dit in samenwerking met preklinische, klinische en industrie-onderzoekers binnen en buiten Groningen, in Nederland en in het buitenland.

#### *Vasculaire drug targeting.*

Farmacologie is de wetenschap die het gedrag en de werking van geneesmiddelen bestudeert, en de gevolgen hiervan onderzoekt op de functie van cellen en organen, en op ziekteprogressie. *Drug targeting*, of *targeted drug delivery* (gerichte geneesmiddellaflevering) is een vorm van toegepaste farmacologie waarbij we het gedrag van het geneesmiddel zodanig veranderen dat het selectief in een zieke cel wordt afgeleverd. Hiermee wordt voorkomen dat het geneesmiddel toegang krijgt tot gezonde cellen en daar ongewenste bijwerkingen veroorzaakt. Daarnaast kun je op deze manier geneesmiddelen in een doelwitcel afleveren waar het bij gewone toediening niet terecht zou komen [3].

*Drug targeting* preparaten bestaan uit dragermoleculen en geneesmiddelmoleculen (**figuur 3**). In het geval van endotheel-gerichte *drug targeting* heeft het dragermolecuul zodanige eigenschappen dat het specifiek bindt aan endotheelcellen in zieke weefsels. In ons onderzoek gebruiken we drie type dragermoleculen: eiwitten waaraan de geneesmiddelen chemisch gekoppeld worden, liposomen waar geneesmiddelen in het binnenmilieu of in de lipide-dubbellaag worden ingesloten, en virussen waarin het geneesmiddel in de vorm van genetisch materiaal ingepakt is. Geneesmiddelen die we gebruiken omvatten kleine door organisch chemische synthese verkregen moleculen, kleine RNA moleculen die expressie van geselecteerde genen kunnen blokkeren, en genetisch materiaal coderend voor therapeutische eiwitten. De specificiteit voor de doelwitcellen introduceren we door zogenaamde *homing*-liganden aan de dragermoleculen te koppelen. Wanneer je een endotheelcelspecifiek *drug targeting* construct intraveneus inspuit zal het via het bloed door het hele lichaam worden vervoerd. Echter pas op de plaats van bestemming, het bloedvatstelsel in de ontstoken weefsels of in de tumor, zal het construct binden aan z'n doelwit, de endotheelcellen. Volgend op de opname van het construct wordt het geneesmiddel in de endotheelcellen vrijgemaakt, waarna het zijn farmacologische werking kan uitoefenen (**figuur 3**).



**Figuur 3:** Het principe van *drug targeting*. **A:** Een *drug targeting* construct bestaat uit een dragermolecuul waar geneesmiddelen aangekoppeld of ingesloten kunnen worden. Celspecificiteit wordt geïntroduceerd door *homing*-liganden aan de buitenkant van het dragermolecuul te conjugereren. **B:** Na inspuiting in het lichaam zal het vasculaire *drug targeting* construct alleen binden aan de endotheelcellen in het zieke weefsel, omdat deze receptoren tot expressie brengen die specifiek door de *homing*-liganden worden herkend. Hierna internaliseren de cellen het construct, komt het geneesmiddel vrij en wordt lokaal een farmacologisch effect teweeg gebracht (links). Endotheelcellen in gezond weefsel brengen geen, of andere typen receptoren tot expressie, waardoor de *drug targeting* constructen niet binden (rechts).

In de afgelopen 30 jaar is een aantal belangrijke obstakels voor ontwikkeling van *drug targeting* strategieën voor klinische toepassing geëlimineerd. Ik denk hierbij aan het humaniseren van antilichamen als dragermoleculen of homing-liganden om ongewenste afweerreacties tegen deze eiwitten te voorkomen, het gebruik van antilichaamfragmenten voor betere diffusie de weefsels in, PEGylering van dragermoleculen ter vergroting van de bloedcirculatie, en verbeteringen in de polymeertechnologie voor productie van biocompatibele dragermoleculen [4-7].

Toch blijft de ontwikkeling van deze op bio-nanotechnologie gebaseerde klasse van *drug targeting* systemen voor klinische toepassing achter bij de verwachtingen. Hier zijn diverse oorzaken voor aan te wijzen, ik zal me hier beperken tot de mijns inziens drie belangrijkste.

De eerste oorzaak is gelegen in de wens van veel farmaceutische bedrijven om 'gemakkelijke', kleine, chemisch geproduceerde geneesmiddelen te ontwikkelen die oraal toegediend kunnen worden. De bulk aan nieuwe geneesmiddelen in de pijnlijn bestaat derhalve nog steeds uit organisch chemische entiteiten. De intrigerende paradox die zich hier voordoet is dat deze nieuwe geneesmiddelen geselecteerd worden op sterkte van werking, waardoor ze echter ook vaak aanzienlijke ongewenste bijwerkingen hebben. Daarnaast zijn ze dikwijls

slecht wateroplosbaar en is hun gedrag in het lichaam ongunstig. Alleen door ze goed te formuleren zal er therapeutisch gewin mee te behalen zijn, zoals onlangs nog eens onderstreept door Dr. Robert Langer, voormalig voorzitter van de wetenschappelijke adviesraad van de Amerikaanse FDA, met de opmerking (vrij vertaald): “De synthese van het geneesmiddel is slechts één onderdeel van het grotere geheel. Zonder juiste aflevering zullen we geen succesvolle behandelingen ontwikkelen” [8].

Een tweede oorzaak voor de moeizame ontwikkeling van *drug targeting* preparaten is dat tot in de begin jaren '90 de nadruk in dit onderzoek voornamelijk lag op het doden van tumorcellen. Kanker is een moeilijk te behandelen ziekte. Niet alleen bestaat een klinisch relevante tumormassa vaak uit miljarden tumorcellen die allemaal gedood moeten worden, ook zijn de tumorcellen vaak slecht bereikbaar en individueel zeer verschillend gevoelig voor celdodende therapie. Het overtuigende bewijs dat een functionele bloedvoorziening van essentieel belang is voor de groei van tumoren, en de superieure toegankelijkheid van het endotheel in de bloedvaten heeft in het laatste decennium een verschuiving in doelwitcel teweeggebracht. De gerapporteerde preklinische successen van vasculaire *drug targeting* preparaten [9-13] geven aanleiding tot hoge verwachtingen van hun verdere ontwikkeling voor de behandeling van kanker en een aantal ernstige ontstekingsziekten.

Als derde oorzaak voor het uitblijven van de ontwikkeling van succesvolle *drug targeting* preparaten noem ik formulering- en farmacologie gerelateerde vraagstukken die onvoldoende zijn opgelost. Zo leent een groot deel van de organisch-chemische verbindingen zich niet direct voor chemische conjugatie of inclusie in liposomen. Daarnaast is de interpretatie van farmacologische effecten van *drug targeting* preparaten vaak moeilijk als gevolg van de nonchalante manier waarop de preparaten gekarakteriseerd worden. En ook de kinetiek van intracellulaire afgifte en hierop volgende herverdeling van het geneesmiddel in een cellulaire omgeving is een *black box* waar velen aan voorbij gaan. Met de nu alweer jarenlange samenwerking met Dr. Robbert Jan Kok van het Universitair Centrum voor Farmacie, apotheker, farmacoloog, maar vooral ook expert op het gebied van chemische conjugatie van geneesmiddelen, en met de recente komst van liposomenexpert Dr. Jan Kamps in mijn groep prijs ik me gelukkig. Samen met hen, en in samenwerking met partners in de academie en in biotechnologie en farmaceutische bedrijven proberen we de inhoud van deze *black box* zichtbaar te maken. Door deze nieuwe kennis te combineren met andere ontwikkelingen, waaronder het ontwerpen van moleculaire ventielen voor controleerbare geneesmiddelafgifte [14], zal klinische applicatie van vasculaire *drug targeting* constructen dichterbij komen.

### *In vivo endotheelfarmacologie.*

Wat zeker gaat gebeuren is dat we in de komende jaren de vasculaire *drug targeting* constructen gaan gebruiken in basaal endotheelonderzoek. Door selectieve blokkade van celactivatie te induceren kunnen we nieuwe inzichten verwerven over de rol van bepaalde moleculaire *switches* in het endotheel bij de controle van ziekte. De toepassing van *drug targeting* constructen voor onderzoek naar celfunctie en -dysfunctie is nieuw en kan mijns inziens van grote toegevoegde waarde zijn voor de *target discovery* fase van het geneesmiddelonderzoek. De keuze van het in de constructen in te sluiten geneesmiddel is echter geen *sine cure*. Voor tumorendotheel gerichte therapie lijkt het gebruik van een geneesmiddel dat de en-

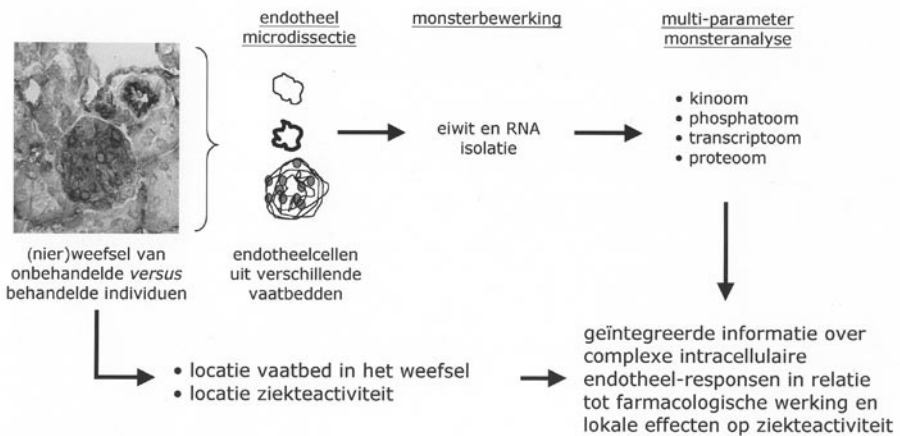
dotheelcellen doodt de meest logische. De fase van angiogenese waarin de tumorbloedvat-endotheelcellen zich bevinden zal hierbij bepalend zijn voor de keuze van de klasse van geneesmiddelen die moet worden ingezet. Het tot rust brengen van endotheel in ontstoken weefsels is echter niet *per se* gebaat bij inductie van endotheelceldood [15]. Op de vraag welke geneesmiddelen *wel* voor aflevering in endotheelcellen in ontstoken weefsels in aanmerking zouden kunnen komen kan niet direct een antwoord worden gevonden in de bestaande literatuur. Kennis over hoe het endotheel zich gedraagt tijdens ziekte is fragmentarisch, en de modelsystemen die worden gebruikt om de lacunes in kennis op te vullen zijn ontoereikend om te komen tot echt vernieuwende inzichten. Ik sprak in het voorafgaande deel van mijn uiteenzetting in algemene termen over ‘endotheelcellen’. U moet zich echter realiseren dat ‘*de endotheelcel*’ eigenlijk niet bestaat. Door ons hele lichaam heen hebben endotheelcellen functionele eigenschappen die worden bepaald door hun lokale omgeving in het orgaan. Het is onmogelijk om *in vitro*, in weefselkweeksystemen, deze lokale situaties goed na te bootsen. Onderzoek naar de moleculaire en celbiologische mechanismen van endotheelcelfunctie en -dysfunctie, en naar de gevolgen van farmacologische interventie, moet daarom primair plaatsvinden ter plekke van de ziekte. Tot voor kort ontbrak echter de mogelijkheid om de complexe reacties van endotheelcellen in capillairen op ziekteprikkels en geneesmiddelinterventie te bestuderen. De beschikbaarheid van een gering aantal antilichamen en andere *probes* voor het meten van endotheliale gen- en eiwitexpressie, en de onderrepresentatie van endotheliale RNA en eiwit in isolaten van hele weefsels, heeft echte doorbraken in capillairbed-endotheelfarmacologie tegengehouden. Daarnaast zijn in veel studies naar de mogelijkheden van farmacologische interventie in endotheelcel-activatie onjuiste conclusies getrokken. Extrapolatie van data van kweeksystemen naar ontstekingsremming in het hele organisme zonder directe aanwijzingen dat *in vivo* ook daadwerkelijk effecten op het endotheel ten grondslag hebben gelegen aan genezing, hebben velen op het verkeerde been gezet.

De niet correcte interpretatie van *in vivo* gegevens en het achterblijven van innovaties in de *in vivo* farmacologie zijn belangrijke oorzaken voor het stagneren van de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. Als we genexpressieprofielen in weefselkweeksystemen blijven gebruiken als basis voor keuzes voor verder onderzoek, en als we fragmentarisch effecten van geneesmiddelen *in vivo* blijven meten zonder kennis van lokalisatie en complexiteit van de effecten hierbij te betrekken, dan zullen we de komende jaren teleurgesteld blijven in de matige progressie in geneesmiddelonderzoek. De technologische hindernissen die moeten worden genomen om te komen tot innovaties in de farmacologie als positieve impuls zijn niet eenvoudig. Dit houdt echter niet in dat we er dan maar niet aan moeten beginnen. Door een multi- en interdisciplinaire aanpak moeten we in staat zijn essentiële vernieuwingen te realiseren.

In ons laboratorium zijn we enkele jaren geleden gestart met het opzetten van nieuwe technieken om het gedrag van endotheel in hun fysiologische en pathologische omgeving in organen te kunnen meten. Hiertoe snijden we met behulp van een nanometer dunne laserstraal endotheelcellen uit biopten van weefsels. Vervolgens halen we uit de zo geïsoleerde endotheelcellen RNA en bepalen we met kwantitatieve RT-PCR de expressie van tientallen,



en in de toekomst hopelijk honderden genen. Ook ontplooiën we initiatieven om uit de cellen eiwitten af te zonderen, om middels proteoom en kinoom analyse complexe expressie- en activatieprofielen samen te stellen. Het uiteindelijke doel is om in capillairbed-endothelcellen in bloedvaten in tumoren en ontstoken weefsels de moleculaire effecten van geneesmiddelen in detail vast te leggen. De consequenties van behandeling op de signaaltransductienetwerken en de genexpressie- en eiwitprofielen worden hierbij gerelateerd aan lokale veranderingen in endotheelgedrag en ziekteverloop in de weefsels. Enkele maanden geleden hebben we met deze aanpak voor het eerst inzicht gekregen in de werkelijke effecten van veelgebruikte remmers van signaaltransductie op inflammatoire genexpressie in arterioler-, glomerulair-, en postcapillairbed-endotheel in de nier. De resultaten zijn uitermate boeiend, en roepen, zoals dat met de wetenschap gaat, weer veel nieuwe vragen op. Ook dit is ontzettend spannend onderzoek. De uitkomsten zullen bepalen welke geneesmiddelen we in *drug targeting* preparaten moeten gaan introduceren, en welke niet. Daarnaast openen dit soort innovaties de deur naar een nieuw type onderzoek, dat van de *in vivo pharmacologomics*. Hierbij worden kinoom-, phosphatoom-, transcriptoom- en proteoomprofielen van cellen gecombineerd met informatie over ziekteactiviteit, om zo de complexe moleculaire basis van geneesmiddelwerking, -bijwerking, -effectiviteit en -ineffectiviteit te identificeren (**figuur 4**).



**Figuur 4:** Schematische weergave van een integrale strategie om de complexe gevolgen van geneesmiddeleffecten in endotheelcellen *in vivo*, in organen, te meten. Middels microdissectie worden de endotheelcellen geïsoleerd uit weefselbiopten. Uit de cellen worden vervolgens RNA en eiwitten gehaald, welke door middel van verschillende *-omics* technieken geanalyseerd kunnen worden op aanwezigheid, hoeveelheid en activiteit. Door deze gegevens te koppelen aan vaatbed-oorsprong van het endotheel en gegevens van lokale ziekteactiviteit, krijgen we een gedetailleerd beeld van de complexe gevolgen van geneesmiddelbehandeling op endotheelcellen in relatie tot behandelings-effectiviteit ter plekke van de ziekte.

Een dergelijke nieuwe strategie vergt een aanpak waarbij expertises op diverse gebieden van *-omics* onderzoek moeten worden gecombineerd met die van (onder andere) de moleculaire biologie, celbiologie, farmacologie, en pathologie. Ook andere medische specialismen

moeten hier voor translationeel onderzoek een plaats krijgen. Met de recente oprichting van het Topinstituut 'Pharma' in Nederland bestaat de unieke kans om deze innovaties in de farmacologie *nu* krachtig te steunen zodat Nederland hierin toonaangevend wordt. De samenwerking tussen de academie en het bedrijfsleven zal hier een vruchtbare voedingsbodem vormen voor de te verwachten wetenschappelijke en technologische vernieuwingen. Ook zullen de intellectuele en technologische uitdagingen de opleiding van een nieuwe generatie *in vivo* farmacologen een zeer gewenste impuls geven. Door een holistische benadering kunnen zo de belangen van alle deelnemende partijen worden gediend, wat de kans op successen aanzienlijk vergroot. *En*, als we *nu* deze gelegenheid te baat nemen hoeven we niet *achteraf* grote programma's in het leven te roepen om achterstanden in te lopen. Om met Nobelprijswinnaar Sir John Sulston te spreken: "To begin now gives [...] the opportunity to show the way" [16].

Terugkijkend op de afgelopen jaren moet ik concluderen dat het onderzoek van de Endotheel-groep een eigenaardige ontwikkeling heeft doorgemaakt. Zijn we in de mid-jaren '90 begonnen met het ontwerpen van vasculaire *drug targeting* preparaten, pas in 2001 zijn we gaan onderzoeken *welke* geneesmiddelen we zouden moeten afleveren om effecten te induceren. We hebben daarmee, naast het toegepaste *drug targeting* onderzoek, basaal farmacologisch en celbiologisch onderzoek geïntroduceerd, met grote gevolgen voor benodigde kennis en experimentele set-up om dit nieuwe onderzoek uit te voeren. Beide onderzoekslijnen kunnen elkaar versterken, zoals gezegd, maar bij het schrijven van deze tekst vroeg ik me af wat mijn drijfveer destijds was om dit nieuwe pad op te gaan. Voor een antwoord hierop gebruik ik graag de metafoer dat het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek in de Levenswetenschappen is als een dans met moeder natuur. Soms is het een tango, soms is het een wals, en af en toe is het een '*120 beats per minute*' exercitie. Als moeder natuur me kan verlokken tot deze dans, neem ik de uitnodiging aan en laat me uitdagen, een universiteit is bij uitstek de plek waar dat kan, en moet. Moeder natuur leidt de dans, daar is geen twijfel over mogelijk. Maar door m'n capaciteiten en drang tot innovatie optimaal te benutten mag ik als onderzoeker heel af en toe de leiding overnemen. Die dans even controleren, dat eufore gevoel te ervaren dat ik 'het begrijp', dat ik het eventjes kan kneden naar mijn wensen, dat is iets waar ik bewust steeds naar op zoek ben door het inslaan van nieuwe wegen. De hiermee gepaard gaande dynamiek geeft het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek een onbetaalbare meerwaarde.

### **Onderwijs in de Levenswetenschappen: de *bachelor* Life Sciences & Technology.**

Voor het onderwijs in de Levenswetenschappen aan onze universiteit zijn de afgelopen jaren tropenjaren geweest, en afkoeling is niet in zicht. Sinds 2000 hebben we intensief gewerkt aan de ontwikkeling van een nieuw *bachelor*programma genaamd *Life Sciences & Technology* (LS&T). In deze opleiding worden, vanaf het eerste moment dat de studenten de collegebanken betreden, medische vraagstukken benaderd op basis van kennis van de exacte, bèta-vakken. Voor Nederland is de gelijkwaardige inbedding van deze *bachelor*opleiding in de Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen én de Faculteit Medische Wetenschappen een unicum. Het representeert een model van geïntegreerd bèta en biomedisch onderwijs

dat inspeelt op ontwikkelingen in de wetenschap en op de vraag van de maatschappij naar meer bètamedisch opgeleiden. Dat de opleiding voorziet in een behoefte laten de studentenaantallen zien: zijn we in 2002 begonnen met 20 studenten, in 2003 en 2004 schreven zich respectievelijk 92 en 74 mensen in, en op 15 augustus j.l. stond het aantal vooraanmeldingen voor het komende studiejaar op 83.

Een veel gehoorde vraag van toekomstige studenten én hun ouders bij voorlichtingsdagen is wat je kunt worden met deze opleiding. Het antwoord hierop is dat de mogelijkheden velerlei zijn. De *bachelor* LS&T bereidt voor op een meer gespecialiseerde, 2-jarige *master*-opleiding die een breed terrein van wetenschapsdisciplines dekt. De P- of promotievariant van de *master*opleiding kan worden gevolgd als de student een wetenschappelijke loopbaan nastreeft, terwijl de M- of maatschappijvariant gericht is op beroepsuitoefening op academisch niveau bij bedrijven en instellingen. Verder kan een Educatie & Communicatie *master* gevolgd worden voor het behalen van een eerstegraads onderwijsbevoegdheid of om in wetenschapscommunicatie af te studeren. Daarnaast bestaat er sinds twee jaar de mogelijkheid de *Topmaster Medical and Pharmaceutical Drug Innovation* te volgen. Voor deze opleiding gelden selectieprocedures, waarbij alleen de beste studenten uit binnen- en buitenland worden toegelaten tot het zwaardere studieprogramma. Keuzes te over dus.

### **De nieuwe (flexibele) *bachelor* Levenswetenschappen.**

Naast de introductie van de nieuwe *bachelor* LS&T is enkele jaren geleden een start gemaakt met een reorganisatie van het bèta- en biomedisch onderwijs van de RuG. Vanaf het studiejaar 2006/2007 zullen alle biomedische wetenschappen (*i.e.*, Biologie, Farmacie, Farmaceutische Wetenschappen, en *Life Sciences & Technology*) verenigd zijn in de (flexibele) *bachelor* Levenswetenschappen. Binnen deze *bachelor* kiest de student, na een gezamenlijk half jaar algemene Levenswetenschappenonderwijs, voor een curriculum, of major, met een specifieke focus. De flexibiliteit in vakkenkeuze in deze nieuwe curricula geeft studenten de mogelijkheid om hun vakkenpakket samen te stellen naar gelang hun eigen interesse. Daarnaast geven specialistische minoren de mogelijkheid om verdere verdieping aan te brengen in een onderwerp voorbereidend op de *master*-keuze. Ook voor ons als docenten geeft de reorganisatie nieuwe mogelijkheden. Zo kunnen we een aantal onderwijscurricula vernieuwen om de inhoud aan te passen aan de explosie van nieuwe kennis van de afgelopen 15 jaar. Ook spelen we in op de vraag van de maatschappij om studenten meer te trainen in het ontwikkelen en toepassen van academische vaardigheden en competenties. Introductie van de nieuwe specialistische minor '*Pharmacology*' stelt ons verder in staat om meer gespecialiseerde *in vivo* farmacologen op te leiden [17]. Door hierbij inhoudelijk rekening te houden met de eerder genoemde innovaties komt het multidisciplinaire bètamedisch karakter van de *bachelor* Levenswetenschappen uitermate goed tot zijn recht.

De *bachelor* biedt hiermee voor elk wat wils. De student kan naar eigen interesse de nadruk leggen op een specifiek onderwerp, de docenten kunnen vernieuwingen introduceren en opleiden in de dynamiek van de wetenschap, en de RuG kan zich internationaal sterk profileren. En, ook niet onbelangrijk: het onderwijs wordt weer gezien als *core business*: studenten zijn ons bestaansrecht! Echter, met het vormgeven van de curricula en de inhoud-

delijke aanpassingen van het biomedisch onderwijs alleen zijn we er niet. Introductie van flexibele vakkenpakketten en nieuwe onderwijsvormen hebben impliciete organisatorische consequenties die evenzo grote aandacht vragen. Goede begeleiding van studenten bij het maken van keuzes betreffende vakkenpakketten wordt een belangrijk aandachtspunt. Ook moet er een actieve coördinatie van het onderwijs in de verschillende majoren worden nagestreefd om adequate informatie-uitwisseling over vakkenvolgorde en -inhoud, en gedoceerd niveau naar de betrokken docenten te waarborgen. De met deze veranderingen gepaard gaande onderwijsintensivering leidt niet tot zeer gewenste bezuinigingen, maar zal wel tegemoetkomen aan de wens van studenten en docenten om kwaliteitsonderwijs te krijgen respectievelijk te leveren.

### **De onderzoekers van de toekomst.**

In mijn AIO-tijd vertelde Dick Meijer me eens dat het bedrijven van wetenschappelijk onderzoek en het opleiden van jonge onderzoekers te vergelijken is met topsport. Toentertijd associeerde ik dat vooral met het hebben van talent, een grote portie uithoudingsvermogen en een gezonde geest in een gezond lichaam. Met deze eigenschappen zou je het wel redden, als wetenschapper. Intussen weet ik beter: naast het hebben van ‘*ausdauer*’ moet je ook een flinke portie incasseringsvermogen hebben om te accepteren dat succes en teleurstelling elkaar in rap tempo opvolgen, en moet je hier niet al te zwaarmoedig mee om kunnen gaan. En net als in de topsport wordt het beste team niet gevormd door de beste spelers bij elkaar te zetten, maar door met visie en beleid het team de grootste prestatie te laten leveren. Daarnaast zijn ook in de wetenschap de scheidsrechters onnavolgbaar in hun beslissingen. Tot zover de gelijkenissen.

### *De jeugd is de nieuwe generatie kenniswerker.*

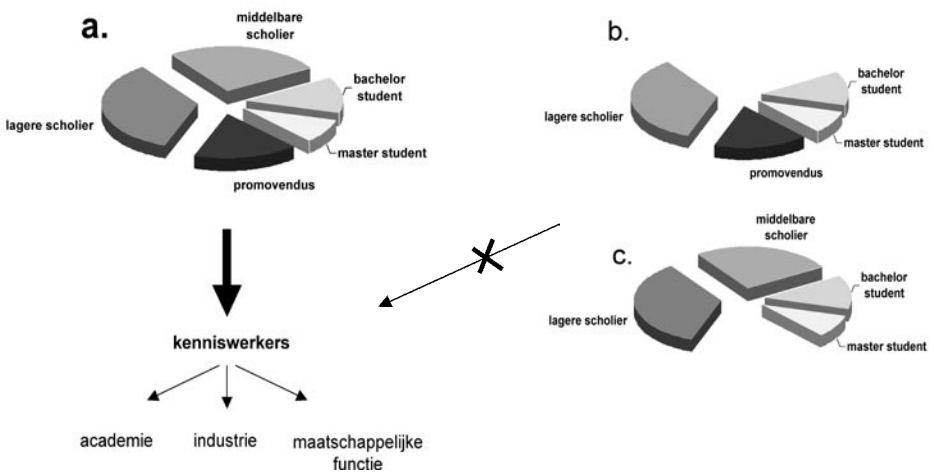
Eén van de belangrijkste verschillen tussen topsport en wetenschap is dat een topsportclub al vroeg begint met het *scouten* van nieuwe talenten. De bedoeling hiervan is bij de jeugd de soms nog deels verborgen talenten te activeren, te ontwikkelen, en (bij) te scholen. Het is vooral te danken aan vaak persoonlijke initiatieven van leraren op lagere en middelbare scholen, van docenten aan de universiteiten, en van mensen werkzaam in het bedrijfsleven dat scholieren en aankomend studenten op een speelse manier in contact worden gebracht met techniek, de natuur en haar wetten, en bijbehorende onopgeloste vraagstukken. De steeds terugkerende koppen in de media dat bèta ‘moeilijk’ is, de verdergaande uitkleding van het vakkenpakket van de bètaprofielen in het VWO, en het achterwege blijven van een daadkrachtige aanpak van overheidswegen om een significante impuls te geven aan het trainen van de jeugd in onderzoeksvaardigheden en -attitude, stemmen mij niet vrolijk. Wat er in de praktijk gebeurt staat haaks op de wens van de Nederlandse overheid om tot de top-5 van de kenniseconomielanden van Europa te gaan behoren. Hoe kan dit als doel worden gesteld als de basis voor de kenniseconomie, de jeugd en het onderwijs, wordt verkwanseld? Weliswaar zijn er miljoenen geïnvesteerd in grote onderzoeksprojecten om die top-5 te halen, zonder een duidelijk lange termijn visie en hierbij behorend krachtig beleid om de jeugd te interesseren voor wetenschap en technologie, lopen we een verloren race. Tezamen met de 1500 euro die de minister aankomende bèta -studenten in het vooruitzicht stelt,

vormt zich het beeld van een fragmentarisch overheidsbeleid dat niet gehinderd wordt door visie vanuit een compleet gedachtegoed.

Het opleiden van de nieuwe generaties kenniswerkers vergt een integrale implementatie van ‘onderzoekend leren’-onderwijsprogramma’s om de interesses in natuur, techniek en het onderzoeken te bevorderen: klein beginnend à la de RuG Kinderuniversiteit om de jongste jeugd te stimuleren [18], gevolgd door een Scholierenacademie [19], en voortzetting in de *bachelor*- en *master*opleidingen. Jongeren kunnen goed onderzoeksvaardigheden en een passie voor het vak bijgebracht worden als een aanpak wordt gekozen die bij de attitude van de doelgroep past [20]. Deelname van alle lagere, middelbare en HBO-scholen, en universiteiten aan dergelijke onderwijsoverschrijdende programma’s is essentieel voor het welslagen ervan. Ook zullen leraren en docenten voldoende gelegenheid moeten krijgen voor goede voorbereiding van de programma’s en zullen ze, waar nodig, inhoudelijk en qua experimentele vaardigheden adequaat moeten worden begeleid. Er zal tevens gezorgd moeten worden voor een goede coördinatie van aansluiting van de programma’s door de jaren heen en het uitvoeren van laboratoriumexperimenten met technieken van nu. Een integrale strategie stelt ons in staat straks de getalenteerde F-jes uit te dagen om in het A-team van de toekomst te komen spelen !

#### *Promovendi: duurzame kennis of braindrain ?*

In het totaalconcept van groep 1 tot de onderzoeker die haar/zijn eigen onderzoeksgroep gaat formeren, mist één verbinding, de promovendus. En net als in de *drug targeting* en het vormgeven van nieuwe multidisciplinaire *bachelor*programma’s geldt, dat als er één schakel ontbreekt, de vooruitgang letterlijk tot stilstand komt (**figuur 5**) !



**Figuur 5:** Slechts een integraal beleid om jonge mensen van groep 1 tot en met de promovendi te stimuleren om onderzoeksvaardigheden, –attitude en passie te verkrijgen zal de aanwas van kenniswerkers in Nederland bevorderen (a.). Wanneer de middelbare scholier (b.) of de promovendus (c.), of elke ander schakel in de opleidingsketen wordt verwaarloosd, zal deze aanwas stagneren.

Binnenkort zal de opleiding tot onderzoeker aan de Nederlands Universiteiten worden ondergebracht in de zogeheten *Graduate Schools* [21]. Deze *Schools* hebben tot doel eenheid te brengen in het promotiestelsel, zorg te dragen voor de opleidingsprogramma's, en de kwaliteit van de opleiding in zijn geheel te bewaken. Promovendi die niet aan de kwaliteitseisen voldoen kunnen tijdig uit het traject worden gehaald, en ook begeleiders die slecht presteren kunnen in dit nieuwe stelsel uit hun begeleidende rol worden gezet. Gekoppeld aan deze vernieuwing in het promotiestelsel is echter een ophanden zijnde herintroductie van Nederlandse beursstudenten als promovendi. Bij de introductie van dit systeem eind jaren '90 bleek de animo van de Nederlandse doctorandi gering om onder sterk uitgekleden voorwaarden promotieonderzoek te doen. Eén van de redenen was het ontbreken van goede arbeidsvoorwaarden, een andere reden de geringe bezoldiging. Het toekomstige aanbod van de universiteiten aan de Nederlandse beursstudent zal daarom van voldoende kwaliteit moeten zijn om te kunnen concurreren met andere aanbieders van arbeid. Zorgvuldige uitvoering is geboden, om te voorkomen dat straks het overgrote deel van de promovendi uit het buitenland komt, en het merendeel van de (honderden) *masters* in de bèta- en biomedische wetenschappen verloren gaat voor de wetenschap.

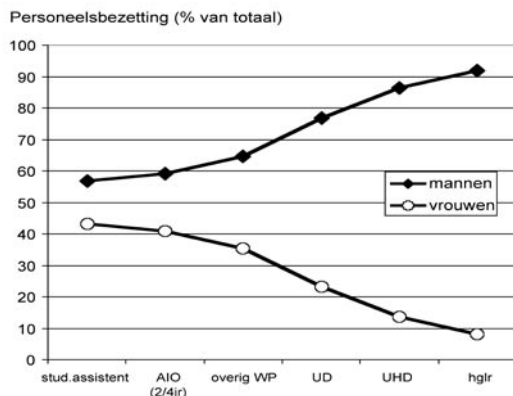
Het lijkt een logische stap voor de overheid om voor de hierboven genoemde (onderwijs)programma's extra benodigde financiële middelen te halen uit het Fonds Economische Structuurversterking, want doelgerichte stimulering van de opleiding van de onderzoekers van de toekomst is het fundament voor elke economische versterking.

*'Het glazen plafond'..... moet een schuifdak worden.*

Als laatste wil ik kort ingaan op de positie van vrouwen aan de universiteit, een obligaats maar niet onbelangrijk onderwerp. De grafiek in **figuur 6** geeft weer hoe de man / vrouw verdeling is in de verschillende functies binnen het universitaire bestel.

Nederland staat bovenaan de lijst van slechtst scorende landen voor wat betreft de arbeidsparticipatie van de vrouw in hogere functies binnen de universiteit. Oorzaken voor de ondervertegenwoordiging van vrouwen in de academie kunnen worden teruggevoerd op de veel latere participatie van vrouwen in het universitair onderwijs, op het feit dat vrouwen minder vaak onvoorwaardelijk kiezen voor een wetenschappelijke carrière, en op het feit dat vrouwen meer moeite hebben met de individualistische werkcultuur en de eendimensionale opvatting over wetenschappelijke kwaliteit [23].

De geschetste situatie is niet rooskleurig, maar er lijkt verandering op til. Met de instelling van het *tenure track* systeem geven zowel de Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen van de RuG als het UMCG jong wetenschappelijk talent carrièrekansen [24]. Daarnaast voert het UMCG sinds een aantal jaren actief beleid om reeds aangestelde, excellente onderzoekers te bevorderen tot UHD of hoogleraar. Gelet op het feit dat vrouwen het, objectief gemeten, in de wetenschap even goed doen als mannen, zal hier op niet al te lange termijn een 50/50 verdeling geëffectueerd moeten kunnen worden. De Rosalind Franklin fellowships richten zich verder specifiek op het aantrekken van vrouwelijk talent in bèta-, biomedisch en medisch onderzoek. Om succesvol te worden, moet het vrouwelijk potentieel echter wel willen doorstromen, en ik wil daarom vanaf deze plaats de dames studenten, AIOs,



**Figuur 6:** Man / vrouw verhoudingen in de verschillende functies binnen het universitaire bestel in Nederland in 2003, in percentages van totaal aangestelden per functie [22].

postdocs, UD's en UHD's een hart onder de riem steken. Als het doen van onderzoek en het opleiden van jonge mensen in je bloed zit, en als je je uitdagingen hierin wilt verwezenlijken binnen de academie: laat je niet leiden door hoe het was, maar laat *jouw* kwaliteiten zien en neem de uitnodiging aan. Natuurlijk, het is een drukke baan, maar dat geldt voor elke baan waar je uitdagingen in zoekt. Ga ervoor, het is een wereldbaan !

Dames en heren, geachte aanwezigen:

Ik ben gekomen aan het einde van mijn inaugurele rede. Ik hoop dat ik U inzicht heb kunnen verschaffen in het concept en de meerwaarde van een integrale en disciplineoverschrijdende aanpak voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en het succesvol maken van het bèta- en biomedisch onderwijs in Nederland. Een fragmentarische aanpak is als schieten met losse flodders: het leidt tot niets, of onherstelbare *collateral damage*, terwijl in het concept van het geheel, de gestelde doelen effectief kunnen worden bereikt.

Ik heb gezegd.

## Dankwoord.

De bestuurders van onze universiteit en van het UMCG wil ik danken voor het in mij gestelde vertrouwen om richting en invulling te geven aan het onderzoek en het onderwijs binnen mijn vakgebied, en om het gezicht van onze universiteit naar buiten mede vorm te geven.

Dit podium van de academie bereik je niet zonder meer en zeker niet in je eentje. Mijn krijgers (studenten, promovendi, postdocs, analisten, en sinds anderhalf jaar mijn stafmedewerker Jan Kamps), met wie ik in de afgelopen jaren heb gewerkt, zijn erg belangrijk voor me als inspiratiebron om aan de grenzen van het weten te blijven werken. De groei die ik jullie zie doormaken sterkt me in de overtuiging dat het de attitude, het intellect en de voedingsbodem van de groep zijn die maken dat kwaliteiten zich ontwikkelen. En, zonder al jullie inspanningen in het laboratorium en daarbuiten hadden we nu niet hier met z'n allen gezeten.

Het vertrouwen dat ik van Dick Meijer en Lou de Leij heb gekregen om zelf invulling te geven aan mijn onderzoek en hoe een eigen onderzoeksgroep te leiden, heeft de vrijheid gecreëerd die ik als wetenschapper nodig heb om me te blijven ontwikkelen. Ik realiseer me terdege dat het niet altijd makkelijk is om met een ongedurig en soms wat kort door de bocht gaand typ als ik te moeten werken. Maar wederzijds respect voor elkaars standpunten maakt dat we vandaag met z'n 3-en een feestje hebben !

Het meest intensief heb ik in de afgelopen jaren samengewerkt met mijn collega's van Farmacie, in het bijzonder van de afdeling Farmacokinetiek en Drug Delivery, en van de Medische Biologie. Geen grotere dynamiek dan die van groepen wetenschappers. De persoonlijke interactie met jullie en met de 'niet-endotheelgroep' promovendi en analisten, de ICT-ers zonder wie we anno 2005 niets meer voor elkaar zouden krijgen, de secretaresses, de collega-docenten binnen de diverse onderwijsactiviteiten, de (beleids)medewerkers van GUIDE en UMCG, en mijn collega's in den lande en in het buitenland, maken dat ik me bijzonder op mijn plek voel.

Ook wil ik mijn ouders, familie en vrienden bedanken. Ik houd plezier in m'n werk, vooral nu dat werk veel tijd in beslag neemt, omdat jullie er altijd zijn om geluk, plezier, successen, verdriet en teleurstelling mee te delen. Samen eten, feestjes vieren, met de kinderen spelen, onbedaarlijk lachen, en als echte stuurlui aan wal de toestand van de wereld doornemen vormen de tegenhanger van mijn professionele bezigheden. Tezamen vormen ze, ook hier, het belangrijke concept van het geheel. Daarnaast hebben m'n ouders letterlijk en figuurlijk aan de wieg gestaan van mijn succes, niet in de laatste plaats door me de vrijheid te geven zelf mijn keuzes te (leren) maken, en me te stimuleren de weg te nemen die ik wilde gaan. En als laatste dank ik mijn lieve Nico. Met jou deel ik al vele jaren dagelijkse geborgenheid, liefde en leed, wetenschap, vriendschap, en al die andere dingen die het leven z'n waarde geven. Dank je wel dat je mijn haast monogame overgave aan de wetenschap waardeert en stimuleert, en dat je altijd bereid bent je scherp analyserende blik te laten gaan over bijvoorbeeld de tekst van een oratie. "Het is dat je niet kunt pipetteren ....xxx".



## Verwijzingen

1. Blood. Art, power, politics and pathology. Prestel Verlag, Munich, London, New York, 2002.
2. Harlan JM and Winn RK, Leukocyte-endothelial interactions: clinical trials of anti-adhesion therapy. *Crit Care Med* 30: S214-S219, 2002.
3. Molema G and Meijer DKE, Drug Targeting: Organ-Specific Strategies. Wiley-VCH, Weinheim, 2001.
4. Duncan R, The dawning era of polymer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2: 347-360, 2003.
5. Brekke OH and Sandlie I, Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nat Rev Drug Discov* 2: 52-62, 2003.
6. Allen TM and Cullis PR, Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science* 303: 1818-1822, 2004.
7. Pack DW, Hoffman AS, Pun S, and Stayton PS, Design and development of polymers for gene delivery. *Nat Rev Drug Discov* 4: 581-593, 2005.
8. Basu P, News Feature: Technologies that deliver. *Nat Med* 9: 1100-1101, 2003.
9. Huang X, Molema G, King S, Watkins L, Edgington TS, and Thorpe PE, Tumor infarction in mice by antibody-directed targeting of tissue factor to tumor vasculature. *Science* 275: 547-550, 1997.
10. Arap W, Pasqualini R, and Ruoslahti E, Cancer treatment by targeted drug delivery to tumor vasculature in a mouse model. *Science* 279: 377-380, 1998.
11. Curnis F, Sacchi A, Borgna L, Magni F, Gasparri A, and Corti A, Enhancement of tumor necrosis factor alpha antitumor immunotherapeutic properties by targeted delivery to aminopeptidase N (CD13). *Nat Biotechnol* 18: 1185-1190, 2000.
12. Hood JD, Bednarski M, Frausto R, Guccione S, Reisfeld RA, Xiang R, and Cheres DA, Tumor regression by targeted gene delivery to the neovasculature. *Science* 296: 2404-2407, 2002.
13. Gerlag DM, Borges E, Tak PP, Ellerby HM, Bredesen DE, Pasqualini R, Ruoslahti E, and Firestein GS, Suppression of murine collagen-induced arthritis by targeted apoptosis of synovial neovasculature. *Arthritis Res* 3: 357-361, 2001.
14. Kocer A, Walko M, Meijberg W, and Feringa BL, A light-actuated nanovalve derived from a channel protein. *Science* 309: 755-758, 2005.
15. Bombeli T, Schwartz BR, and Harlan JM, Endothelial cells undergoing apoptosis become proadhesive for nonactivated platelets. *Blood* 93: 3831-3838, 1999.
16. Sulston J and Ferry G, The common thread. Science, politics, ethics and the Human Genome. Transworld Publishers, London, 2002.
17. In vivo Pharmacology Training Group UK, The fall and rise of in vivo pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 23: 13-18, 2002.
18. <http://www.rug.nl/Corporate/nieuws/pr/jaar-natuurkunde/agenda/kug/index>
19. [http://www.rug.nl/corporate/informatievoort/scholieren/gammasteunpunt/scholieren\\_academie/index](http://www.rug.nl/corporate/informatievoort/scholieren/gammasteunpunt/scholieren_academie/index)
20. van Rens EMM. Effectief scheikundeonderwijs voor 'leren onderzoeken' in de Tweede fase van het vwo. Een chemie van willen, weten en kunnen. Proefschrift Vrije Universiteit Amsterdam, 2005.
21. Hora est ! Vernieuwing in het Nederlands Promotiestelsel. Position paper VSNU, 2004.
22. VSNU. WOPI 2003: Universitaire kengetallen personeel per 31-12-2002; 2003.
23. Adviesraad voor Wetenschaps- en Technologiebeleid (AWT). Halfslachtige wetenschap: Onderbenutting van vrouwelijk potentieel als existentieel probleem voor academia. #43. 2000.
24. Tenure-track. Loopbaantraject voor veelbelovende jonge wetenschappers, carrierekansen voor wetenschappelijk talent. Universitair Medische Centrum Groningen, 2005. Downloadable at <http://www.rug.nl/umcg/vacatures/tenureTrack>.

